مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هجدهم، شماره ۱۰، مهر ۱۳۹۵، صفحه ۶۴-۶۰

فراوانی بیماری های متابولیسم ارثی درکودکان مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا ۹۴-۱۳۸۴

مرتضی علیجانپور آقاملکی (MD)[۱]، محمدرضا اسماعیلی دوکی (MD)[۱]، یدالله زاهد پاشا (MD)[۱]، لیلا مسلمی (MSc)[۱*]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۵/۴/۱۵، اصلاح: ۹۵/۵/۶، پذیرش: ۹۵/۷/۵

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری‌های متابولیسم ارثی به طور انفرادی اختلالات نادری هستند، که شخیص زودهنگام بیماری و پیگیری درمانی آن بسیار حائز اهمیت می باشد. چون بدینوسیله می‌توان از آسیب‌های دائمی به سیستم عصبی و عقب‌ماندگی‌های ذهنی و صدمات جبران‌ناپذیر دیگر و حتی مرگ این بیماران پیشگیری کرد. این مقاله به منظور بررسی فراوانی بیماری های متابولیسم ارثی درکودکان مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا ۹۴-۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی پرونده پزشکی بیماران با اختلالات ارثی متابولیسم از سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴ مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات مربوط بـه سـن، جـنس، رابطـه خویشاوندی، سابقه خانوادگی، نوع اختلال و معیارهای تشخیصی و پیامد بیماری از پرونده آنان استخراج و بررسی گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه ۶۵ کودک با انواع مختلف بیماری متابولیک تحقیق شناسایی شدند. اختلالات شایع به ترتیب بیماری شربت شیره‌افرا ۱۴ نفر(۲۱/۵٪)، متیل‌مالونیک‌اسیدمی ۱۰ نفر(۱۵/۳٪)، میتوکندریال ۸نفر (۱۲/۳٪) وگالاکتوزمی ۶ نفر(۹/۲٪) بود. در میان کودکان ۳۶ نفر (۵۵/۴٪) پسر بودند و سابقه خانوادگی مثبت از نظر اختلالات متابولیک در ۱۵ کودک (۲۳/۱٪) دیده شد. مرگ و میر ناشی از اختلال متابولیک در ۲۶کودک(۴۰٪) بوده و مابقی ۱۹ کودک (۵۴/۲٪) تاخیر تکاملی داشتند.

نتیجه گیری: در این مطالعه ۱۹ نوع مختلف بیماری های متابولیک ارثی شناسایی شد که بیش از۲۵٪ آنان سابقه خانوادگی مثبت از نظر این اختلالات را داشتند.

واژه‌های کلیدی: متابولیسم، اختلالات ارثی، کودک، فراوانی.

مقدمه

اختلالات متابولیسم ارثی در اثر فقدان یا عملکرد غیرطبیعی یک آنزیم یا کوفاکتور آن ایجاد می شود و منجر به تجمع یا فقدان متابولیت خاصی در بدن می شود(۱). این بیماری ها براساس اندازه متابولیت به اختلالات ریز مولکول نظیر آمینو اسیدوپاتی ها، نقص سیکل اوره، گالاکتوزمی، ارگانیک اسیدمی ها و ...، اختلالات دیگر مثل بیماری ذخیره گلیکوژن، اختلالات لیزوزمی و... دسته‌بندی می شوند (۲). شیوع اختلالات متابولیک به طور مجزا نادر است اما مجموعاً بیماری‌های متابولیک شیوعی برابر با ۱ در ۸۰۰ تا ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده را به خود اختصاص می‌دهد که در کل از شیوع بالایی برخوردار است(۱). در مطالعه Golbahar و همکاران، از میان ۱۴۴ بیمار ۴۳ مورد فنیل کتونوری، ۱۵ مورد تیروزنمی و ۶ مورد بیماری ادرار شربت افرا شناسایی شد. شیوع این بیماری ها به ترتیب ۲۷/۲، ۹/۴ و ۴/۷ به ازای هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد زنده بوده است(۲). در مطالعه Moammar و همکاران طی سالهای ۲۰۰۸- ۱۹۸۳، ۲۶۸ بیمار با ۵۵ اختلال متابولیک شناسایی شد و با توجه به موالید در این دوره شیوع اختلالات متابولیک ارثی ۱۵۰ مورد به ازای صدهزار تولد زنده بود. شایعترین اختلالات مورد ارزیابی، بیماری ذخیره های لیزوزمی با فراوانی ۳۰٪ و ارگانیک اسیدمی ۲۰٪، اختلالات اسیدهای آمینه ۱۶٪ و اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب ۷٪ بود. سابقه خانوادگی مثبت در ۳۶٪ موارد مشاهده شد (۳). تشخیص بالینی این بیماری مشکل و یا غیر ممکن است و نیازمند آزمایشات تخصصی بیوشیمیایی و ژنتیک می باشد از سوی دیگر، تشخیص زودهنگام بیماری و پیگیری درمانی آن بسیار حائز اهمیت می باشد(۵و۴) چون بدین وسیله می توان از آسیب های دائمی به سیستم عصبی و عقب ماندگی های ذهنی و صدمات جبران ناپذیر دیگر و حتی مرگ این بیماران پیشگیری کرد(۷و۶و۴). در بسیاری از نقاط جهان برای این دسته از بیماری ها، از برنامه های غربالگری نوزادی استفاده می شود تا با تشخیص و درمان به موقع بتوان از عوارض آن جلوگیری کرد و یا آنها را به حداقل رساند (۹و۸و۶). در مطالعه Devi و همکاران در میان ۲۹۹۴ نوزاد بستری ۵۱ مورد اختلال ارثی متابولیک شناسایی شد. شایعترین علائم در زمان بستری تغذیه ضعیف، کاهش فعالیت، زردی، تشنج و مشکل تنفسی بود و اختلالات متابولیک شایع در این مطالعه شامل فنیل کتونوری (۱۱ مورد)، ارگانیک اسیدمی (۸ مورد)، بیماری ادرار شربت افرا (۵ مورد)، سیترولینمیا (۵ مورد)، گالاکتوزمی (۴ مورد)، هایپرگلیسمی غیرکتونی (۴ مورد) و تیروزنمی بود. از بین ۳۳ مورد با

*مسئول مقاله: لیلا مسلمی
آدرس: بابل، امیرکلا، بیمارستان کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان. تلفن: ۳۲۳۴۶۹۶۳ - ۰۱۱
E-mail: leilamoslemi116@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.9.1]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.60]

اختلالات متابولیک شناسایی شده، ۱۹ مورد روند تکاملی طبیعی، ۹ مورد تأخیر تکاملی و ۵ مورد فلج مغزی بودند. توارث این اختلال به طور معمول از نوع اتوزومال مغلوب می باشد(۹) پس در جوامعی با ضریب درون همسری بالاتر، شایعتر هستند. این ضریب در کانادا ۰/۰۰۰۴–۰/۰۰۰۸، در آمریکا ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۵ (۱۰) و در عربستان ۰/۰۲۴ (۳) می باشد. در کشور ما آمار ازدواج های فامیلی ۷۰–۲۵٪ (۴) و ضریب درون همسری بطور متوسط ۰/۰۱۸۵گزارش شده است(۱۱). بنابراین انتظار می‌رود شیوع این اختلالات در ایران بیشتر از جوامعی نظیر آمریکا و کانادا باشد. متأسفانه تا به امروز با وجود افزایش دانش ما از پاتوژنز بیماری های متابولیک و عوامل مؤثر بر شیوع آن هنوز توافق همگانی روی غربالگری این اختلالات وجود ندارد.

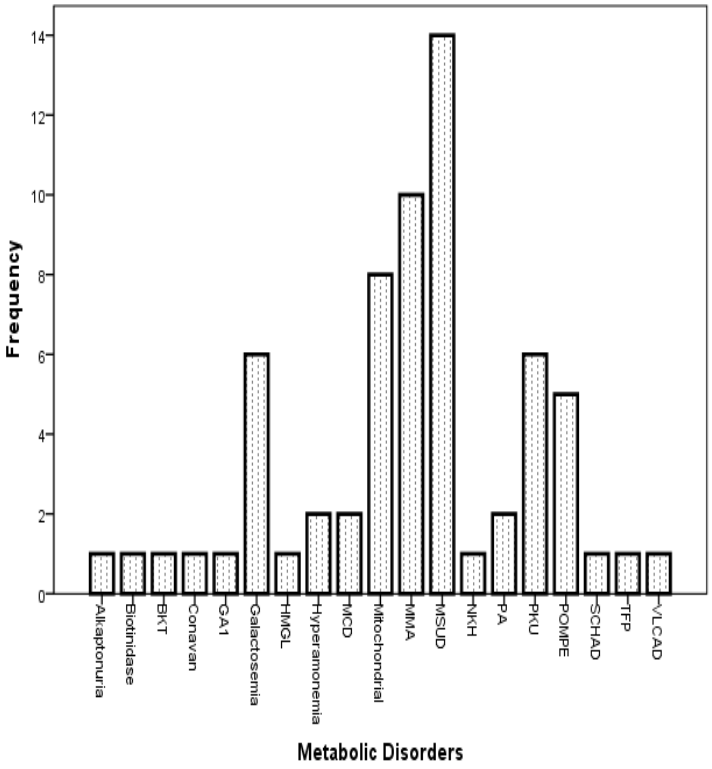
جهت طراحی برنامه‌های غربالگری بیماریهای متابولیک، لازم است آمار کلی در کشور وجود داشته باشد، اما مطالعات در زمینه فراوانی آن در ایران اندک می باشد پس انجام چنین مطالعاتی بعنوان یک راهنما برای تعیین ضرورت یا عدم ضرورت اجرای برنامه های غربالگری لازم می باشد. لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی بیماری های متابولیک و عواقب آن در مراجعین به بیمارستان کودکان امیرکلا طی مدت ۱۰ سال انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی پرونده پزشکی بیماران با تشخیص یکی از اختلالات متابولیک، که بر اساس علایم بالینی و یافته های آزمایشگاهی و ژنتیکی، نوع بیماری آنها اثبات شده و جهت پیگیری و ادامه درمان بیماری به درمانگاه غدد بیمارستان کودکان امیرکلا، مراجعه کردند، مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که در طی دوره مذکور مراجعه کردند و بر حسب نوع اختلال و معیارهای تشخیصی، وارد مطالعه شدند. در این بیماران اطلاعات مربوط به سن، جنس، رابطه خویشاوندی والدین، محل سکونت والدین، سابقه خانوادگی بیماری و وجود عوارض ناشی از بیماری از پرونده استخراج و مورد بررسی قرار گرفتند. و از آمار توصیفی برای تعیین فروانی اختلالات و عوارض آنها استفاده شد.

یافته ها

در تحقیق حاضر، ۶۵ کودک با تشخیص بیماری متابولیک در برای درمان به درمانگاه غدد مراجعه کردند که میانگین سن کودکان در زمان تشخیص ۱۴/۰۲±۳۵/۰۱ ماه بود. شایعترین اختلال متابولیک ارثی، بیماری شربت شیره افرا با فراوانی ۱۴ کودک (۲۱/۵٪) بود. دیگر اختلالات شایع شامل متیل مالونیک اسیدمی، میتوکندریال، گالاکتوزمی بود که به ترتیب فراوانی برابر با ۱۰(۱۵/۳٪)، ۸(۱۲/۳٪)، ۶(۹/۲٪) داشتند (نمودار ۱). از کودکان مبتلا به اختلالات متابولیک، ۳۶ مورد (۵۵/۴٪) پسر بودند. محل سکونت والدین تمام این کودکان استان مازندران بود که تقریباً نیمی از آنها ۲۸ مورد (۴۳/۱٪) از شهر بابل و توابع آن بودند. از کل بیماران، ۳ مورد متیل مالونیک اسیدمی، ۴ مورد میتوکندریال، ۹ مورد بیماری شربت شیره افرا، ۳ مورد فنیل کتونوری، ۳ مورد پمپه از شهرستان بابل بوده است رابطه خویشاوندی والدین در ۳۳ مورد (۵۰/۸٪) مشاهده شد. سابقه خانوادگی مثبت از نظر اختلالات متابولیک در ۱۵ مورد (۲۳/۱٪) وجود داشته و مرگ و میر ناشی از عوارض بیماری های متابولیک در ۲۶ (۴۰٪) از کودکان دیده شد و از مابقی کودکان، ۱۹ مورد (۵۴/۲٪) مبتلا به تاخیر تکاملی بودند.



نمودار۱. فروانی اختلال متابولیک بر حسب نوع اختلال

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد بیش از نیمی از بیمارن در مطالعه دچار مرگ و میر و یا عوارض جبران ناپذیری از بیماری شدند. بیماری‌های فنیل کتونوری، متیل مالونیک اسیدمی، بیماری شربت شیره افرا، گالاکتوزمی از اختلالات متابولیک ارثی شایع در این منطقه می باشد. امروزه بیماری فنیل کتونوری همراه با فاویسم و هایپوتیروئیدی مادرزادی تحت غربالگری نوزادی در کشور قرار گرفته است. اما متاسفانه دیگر اختلالات شایع تر مشمول این برنامه نمی باشند. مطالعه Zahedpasha و همکاران نیز نشان داد حداقل فراوانی بیماری بیماری شربت شیره افرا در منطقه مازندران ۱ در ۲۶۷۱۴ تولد زنده بوده که در مقایسه با کل جهان (۱ در ۱۸۵۰۰۰ تولد زنده) بالاتر است(۹).

Golbahar و همکاران در طی یک برنامه غربالگری انتخابی از نظر سیر بیماری متابولیک در متولدین شهر شیراز نشان داد فراوانی فنیل کتونوری، تیروزینمی و بیماری شربت شیره افرا به ترتیب بیشتر بوده است(۲). دو مطالعه در چین نشان می دهد متیل مالونیک اسیدمی از بیماری های متابولیک شایع در آن منطقه می باشد(۱۴و۱۳). مطالعاتی که در طی چند سال اخیر در کشورهای حوزهٔ خاورمیانه و شمال آفریقا انجام شده، نشان می دهد شیوع بیماری های متابولیک در قطر ۱ در ۱۳۰۰ بوده (۴) در عربستان نیز در طی یک دورهٔ ۲۵ ساله، ۵۵ بیماری متابولیک مختلف شناسایی شد که فراوانی این اختلالات مجموعاً ۱ در ۶۶۷ بوده است (۳). در ژاپن براساس نتایج غربالگری نوزادی شیوع فنیل کتونوری

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.9.1]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.60]

و بیماری شربت شیره افرا، گالاکتوزمی، هموسیستینوری، به ترتیب ۸۰/۰۰۰: ۱، ۵۰۰/۰۰۰: ۱، ۳۰/۰۰۰: ۱، ۸۰۰/۰۰: ۱ بوده است(۱۵و۷). بطور کلی نتایج این تحقیقات نشان می دهد میزان شیوع، تاریخ طبیعی، ژنتیک و دیگر ویژگی های بیماری های متابولیسم ارثی در جمعیت ها و نژادهای مختلف متفاوت است و لازم است که اطلاعات مربوط به هر جمعیت جمع آوری شود(۴) در این مطالعه ۱۹ نوع مختلف بیماری های متابولیک ارثی شناسایی شد که بیش از۲۵٪ آنان سابقه خانوادگی مثبت از نظر این اختلالات را داشتند. با توجه به فراوانی ۵۰٪ از ازدواجهای خویشاوندی در والدین این بیماران به نظر می‌رسد؛ با استفاده از آزمون‌های غربالگری برای نوزادان متولد شده در این منطقه و بدنبال آن انجام آزمایشات تشخیص پره ناتال برای زوجین با سابقه خانوادگی ابتلا به این اختلالات مادرزادی، می توان تشخیص و درمان به موقع بسیاری از این بیماری‌ها را ممکن کرد و یا حداقل مانع از آسیب های جدی و برگشت ناپذیر برای بیماران شد. علاوه بر این تشخیص به موقع و درمان سریع بیماری، دستاوردهای دیگری چون کاهش زمان بستری در بیمارستان، کاهش هزینه انجام تست های غیر ضروری برای بیمار را هم بدنبال خواهد داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه بیماران و خانواده آنان و خانم حاجی پور که در این تحقیق همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.9.1]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.60]

The Frequency of Hereditary Metabolic Diseases in Children Referred to Amirkola Children Hospital (2005-2015)

M. Alijanpour Aghamaleki (MD)[1], M.R. Esmaeili Dooki (MD)[1], Y. Zahed Pasha (MD)[1], L. Moslemi (MSc)*[1]

1.Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(10); Oct 2016; PP: 60-4
Received: Jul 5th 2016, Revised: Jul 27th 2016, Accepted: Sep 26th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Hereditary metabolic diseases are individually rare disorders, early diagnosis and treatment are very important which can prevent from permanent damage to the nervous system and mental retardation and other irreparable injury and even death in these patients. This study was done to evaluate the prevalence of hereditary metabolic diseases in children admitted to Amirkola children hospital 1384-94.

METHODS: In this cross-sectional study, medical records of patients with hereditary metabolism disorders from 1384 to 1394 were studied. Related information to age, gender, family relationship, family history, disorder type, diagnostic criteria and disease outcome were extracted and analyzed.

FINDINGS: In this study, 65 children were diagnosed with different types of metabolic disease research. The common disorders were maple syrup urine disease 14 patients (21.5%), methylmalonic acidemia 10 (15.3%), mitochondrial 8(12.3%) galactosemia 6(2.9%), respectively. Among children, 36 cases (55.4%) were male and positive family history of metabolic disorders was observed in 15 children (23.1%). Mortality of metabolic disorders was in 26 children (40%) and the rest of the 19 children (54.2%) had developmental delay.

CONCLUSION: In this study 19 different types of hereditary metabolic diseases were detected that more than 25% of patients had a positive family history of this disorder.

KEY WORDS: *Metabolism, Hereditary Disorders, Children, Frequency.*

Please cite this article as follows:

Alijanpour Aghamaleki M, Esmaeili Dooki MR, Zahed Pasha Y, Moslemi L. The Frequency of Hereditary Metabolic Diseases in Children Referred to Amirkola Children Hospital (2005-2015). J Babol Univ Med Sci. 2016;18(10):60-4.

***Corresponding author: L. Moslem (MSc)**
Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Amirkola, Babol.
Tel: +98 11 32346963
E-mail: leilamoslemi116@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.9.1]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.60]

References

1.Sutton VR. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features. 2016. Available from: https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-metabolism-epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features#H1

2.Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the eastern province of Saudi Arabia, 1983-2008. Ann Saudi Med. 2010;30(4):271.

3.Pourfarzam M, Barati B. The necessity of screening of individuals with suspected inheritedmetabolic disorders for early diagnosis and treatment of related diseases. J Isfahan Med School.2013;30(221):2493-505.[In Persian]

4.Aoki K, Wada Y. Outcome of the patients detected by newborn screening in Japan. Pediat Intern. 1988;30(4):429-34.

5.Kemper AR, Abrams SA, Kim MS. Newborn screening. Up to Date. 2016. Available From: https://www.uptodate.com/contents/newborn-screening

6.Sutton VR, Hahn S, TePas E. Inborn errors of metabolism: Identifying the specific disorder. 2016. Available From:https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-metabolism-identifying-the-specific-disorder

7.Aoki K. Newborn screening in Japan. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34 Suppl 3:80. 8)Devi ARR, Naushad S. Newborn screening in India. Indian J Ped. 2004;71(2):157-60.

8.Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Alijanpour M, Behmadi R, Jahangir T. Prevalence of Maple Syrup Urine Disease in Amirkola Children's Hospital, Iran (2002-2012). J Babol Univ Med Sci. 2014;16(3):54-8.[In Persian]

9.Bittles AH. The role and significance of consanguinity as a demographic variable. Population and development review. Pop Dev Rev. 1994;20(3):561-84.

10.Saadat M. Consanguineous marriages in Iranian folktales. Pub Health Gen. 2007;10(1):38-40.

11.Golbahar J, Karamizadeh Z, Honardar Z. Selective screening of amino acid disorders in the south-west of Iran, Shiraz. J Inherit Meta Dis. 2002;25(6):519-21.

12.Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang Y, Verma IC, Yamaguchi S. Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. Brain Dev. 2005;27(1):39-45.

13.Tang NL, Hui J, Law L, To K, Mak T, Cheung K, et al. Overview of common inherited metabolic diseases in a Southern Chinese population of Hong Kong. Clin Chim Acta. 2001;313(1):195-201.

14.Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. Ann Acad Med Singapore. 2008;37(12):13-5.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.9.1]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.60]